



**СТАНДАРТ**

---

**НАСТАНОВА**

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

**РОЗРОБКА, ВИРОБНИЦТВО, ХАРАКТЕРИСТИКА  
ТА СПЕЦИФІКАЦІЇ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ  
І СУПУТНИХ ПРОДУКТІВ**

**СТ-Н МОЗУ 42-3.17:2015**

*Видання офіційне*

Київ  
Міністерство охорони здоров'я України  
2015

## ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **Т. Талаєва**, д-р мед. наук, професор; **В. Коваленко**, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України; **О. Резніков**, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, чл.-кор. НАН України; **І. Кудрявцева**, д-р фармац. наук; **Л. Дорошук**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.05.2015 № 295

- 3 Ця настанова відповідає документу:

ЕМЕА/CHMP/BWP/157653/2007 «Guidelin on Development, Production, Characterisation and Specifications for Monoclonal Antibodies and Related Products, 18 December 2008» (Керівництво з розробки, виробництва, характеристик та специфікацій для моноклональних антитіл і супутніх продуктів, 18 грудня 2008)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (En)

- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

© Міністерство охорони здоров'я України, 2015  
© Державний експертний центр МОЗ України

**Зміст**

	Стор.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	3
Терміни та визначення понять	5
Позначки та скорочення	7
1. Вступ	9
2. Сфера застосування	9
3. Законодавча база	10
4. Розробка, виробництво, характеристика та специфікації моноклональних антитіл	10
4.1. Розробка моноклональних антитіл	10
4.2. Виробництво моноклональних антитіл	12
4.2.1. Загальні питання	12
4.2.2. Платформне виробництво	12
4.2.3. Вірусна безпека та губчата енцефалопатія (ГЕ)	14
4.3. Характеристика моноклональних антитіл	15
4.3.1. Фізико-хімічні характеристики	15
4.3.2. Імунологічні властивості	16
4.3.3. Біологічна активність	17
4.3.4. Чистота, домішки, контамінанти	17
4.3.5. Кількісний вміст	18
4.4. Специфікації	18
4.4.1. Ідентифікація	19
4.4.2. Чистота та домішки	19
4.4.3. Ступінь активності	20
4.4.4. Кількісний вміст	21
4.4.5. Загальні випробування	21
5. Супутні продукти моноклональних антитіл	21
Додаток. Пропонований список тканин людини, що використовуються для імуногістохімічних або цитохімічних досліджень перехресної реактивності моноклональних антитіл	23
Національний додаток «Бібліографія»	24

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

При плануванні та розробці лікарського засобу закладаються його якість, ефективність та безпека. Це значною мірою стосується біотехнологічних продуктів, зокрема отриманих з моноклональної клітинної лінії та призначених для терапевтичного, профілактичного та діагностичного використання.

За результатами досліджень на етапі розробки обирають склад, упаковку та умови зберігання лікарського засобу, встановлюють специфікації, обґрунтовують виробничий процес тощо. Виробляти усі лікарські засоби, у тому числі біотехнологічні продукти необхідно відповідно до належних правил організації виробництва та контролю якості; належна виробнича практика (Good Manufacturing Practice – GMP) [3, 4] є частиною системи забезпечення якості. Система забезпечення якості має гарантувати, у першу чергу, те, що лікарські препарати розроблено та досліджено з урахуванням вимог належної виробничої практики [3, 4]. Тобто правильна розробка та організація виробництва є найважливішими умовами для забезпечення якості лікарських засобів при їхньому виробництві. Якщо на етапі розробки не отримані всебічні наукові експериментальні дані з урахуванням потенційних ризиків для якості та не проведена їх оцінка, то наукове підґрунтя для забезпечення якості відсутнє, і при серійному виробництві будуть виникати проблеми.

Порядком проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби у структурі реєстраційного досьє передбачено надання даних щодо фармацевтичної розробки, виробничого процесу, контролю [1]. Це стосується також біотехнологічних/біологічних продуктів, у тому числі моноклональних антитіл.

В Європейському Союзі (ЄС) введено спеціальне керівництво EMEA/CHMP/BWP/157653/2007 «Guidelin on Development, Production, Characterisation and Specifications for Monoclonal Antibodies and Related Products» [2], у якому встановлюються вимоги до якості моноклональних антитіл.

Ця настанова розроблена на підставі керівництва з якості, прийнятого в ЄС:

EMEA/CHMP/BWP/157653/2007 «Development, Production, Characterisation and Specifications for Monoclonal Antibodies and Related Products» (Розробка, виробництво, характеристика та специфікації моноклональних антитіл і супутніх продуктів) [2].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, яких вони стосуються; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою <sup>N</sup>.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

- назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [7], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [8];
- додатково введено такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Позначки та скорочення», а також національний додаток «Бібліографія», які оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [7] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [9]. «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;
- розділ «Нормативні посилання» складено на підставі пункту 6 керівництва ЕМЕА/СНМР/ВWР/157653/2007 [2], та додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у цій настанові. Розділ 6 керівництва ЕМЕА/СНМР/ВWР/157653/2007 [2] виключено з основного тексту цієї настанови;
- розділ «Терміни і визначення понять» складено на підставі термінів, зазначених у керівництвах ІСН Q6В [5] та 3AQ11а [6]. Цей розділ не позначено номером та викладено слідом за розділом «Нормативні посилання». Усі терміни у розділі «Терміни та визначення понять» наведено в алфавітному порядку, вони супроводжуються посиланням на нормативні документи, бібліографічний опис яких наведено у національному додатку «Бібліографія»;

- у національному додатку «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у цій настанові;
- у розділі «Позначки та скорочення» додатково наведено позначення скорочень, що використовуються у цій настанові;
- після слів «Європейська фармакопея» додано слова «або інша відповідна фармакопея, або Державна фармакопея України<sup>N</sup>». Під словами «інша відповідна фармакопея» мається на увазі фармакопея держави ЄС або фармакопея іншої країни, гармонізована з Європейською фармакопеею або Фармакопеею США;
- додатково до посилань на керівництва ЄС та ІСН зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовна як методичні рекомендації для планування, розробки, організації виробництва та встановлення специфікації біотехнологічних продуктів на основі моноклональних антитіл.

Правовий статус цієї настанови відповідає правовому статусу відповідного керівництва в ЄС та інших регіонах ІСН, з яким гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийняттого способу виконання положень, визначених фармацевтичним законодавством України. Положення цієї настанови відображують гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід; вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках чинного фармацевтичного законодавства ця настанова не має сили нормативно-правового акта, її положення є рекомендаціями. Цю настанову слід розглядати як гармонізовану позицію європейського фармацевтичного сектора; дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських препаратів, експертні та регуляторні органи) полегшить оцінку реєстраційних досьє в Україні, а також допоможе у плануванні та проведенні досліджень з фармацевтичної розробки. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових керівництв викладено у документі Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) Doc. Ref.

EMA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005) [10]. Вказаний підхід відповідає позиції ВТО відносно застосування стандартів.

## **НАСТАНОВА**

### **ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

**Розробка, виробництво, характеристика та специфікації  
моноклональних антитіл і супутніх продуктів**

### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

**Разработка, производство, характеристика и спецификации  
моноклональных антител и сопутствующих продуктов**

### **MEDICINAL PRODUCTS**

**Development, Production, Characterisation  
and Specifications for Monoclonal Antibodies and Related Products**

---

Чинна від 2015-05-21

#### **СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ**

Ця настанова визначає положення (рекомендації) щодо планування, розробки, організації виробництва та встановлення специфікації лікарських препаратів для людини на основі моноклональних антитіл та активних речовин, що використовуються у складі цих препаратів. Ця настанова не поширюється на лікарські засоби для ветеринарії.

Ця настанова застосовна до лікарських препаратів та активних речовин на основі моноклональних антитіл, що розробляються, реєструються та виробляються в Україні для медичного застосування в Україні і з метою експорту або імпортується в Україну.

Ця настанова поширюється на планування та проведення досліджень із розробки, виробництва та встановлення специфікацій лікарських препаратів і активних речовин на основі моноклональних антитіл на етапах фармацевтичної розробки, виробництва, складання реєстраційних досьє та реєстрації, а також аудиту або інспектування виробництва.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання (далі – організацій), які займаються розробкою, поданням досьє на реєстрацію та/або виробництвом активних речовин та лікарських препаратів на основі



моноклональних антитіл на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в Україну, для науково-експертних організацій та регуляторних органів, а також експертів, аудиторів та інспекторів, що проводять експертизу при реєстрації (перереєстрації) активних речовин та лікарських препаратів на основі моноклональних антитіл, аудит та інспектування виробництва.

**НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ**

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Державна Фармакопея України. Перше видання. 2001 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 1. 2004 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 2. 2008 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 3. 2009 р.

Державна Фармакопея України. Перше видання. Доповнення 4. 2011 р.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013. – Лікарські засоби. Специфікації: методи випробувань та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.4:2013. – Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів при змінах у процесі їх виробництва.

ICH Q5A(R1) «Quality of Biotechnological/Biological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Derived Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin» (Якість біотехнологічних/біологічних продуктів: оцінка вірусної безпеки біотехнологічних продуктів, отриманих з клітинних ліній людського та тваринного походження).

CPMP/ICH/139/95 (ICH Q5B) «Analysis of the Expression Construct in Cell Lines used for Production of r-DNA derived Protein Products» (Аналіз конструкцій експресій у клітинних лініях, що використовуються у виробництві рДНК-рекомбінантних протеїнів).

ICH Q5D «Quality of Biotechnological/Biological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products» (Якість біотехнологічних/біологічних продуктів: отримання та характеристики клітинних субстратів, що використовуються у виробництві біотехнологічних/біологічних продуктів).

CPMP/ICH/5721/03 (ICH Topic Q5E) «Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process» (Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів у випадку змін у їх виробничому процесі).

CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B) «Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products»

(Примітка до керівництва із специфікацій: контрольні випробування та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів).

ЕМЕА/410/01 «Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products» (Примітка до керівництва з мінімізації ризику передачі губчастої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами для людини та ветеринарними препаратами).

CHMP/BMWP/14327/06 «Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins» (Керівництво з оцінки імуногенності терапевтичних протеїнів, отриманих біотехнологічним шляхом).

ЕМЕА/CHMP/SWP/28367/2007 «Guideline on Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products» (Керівництво щодо стратегії з виявлення та зниження ризику протягом клінічних випробувань, що вперше проводяться на за участю людей з досліджуваним лікарським засобом).

European Pharmacopoeia. 7<sup>th</sup> Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010.

Ph. Eur. Monograph on «*Monoclonal antibodies for human use*» (2031)

Ph. Eur. Monograph on «*Human normal Immunoglobulin*» (0338)

Ph. Eur. Monograph on «*Parenteral preparations*» (0520): 2.9.19. *Particulate contamination: subvisible particles* (20919)

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – P. 67-128 (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – P. 67-128).

## ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче наведено терміни, вжиті у цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведено на підставі [5, 6] (див. національний додаток «Бібліографія»). Визначення цих термінів можуть відрізнятися в інших нормативних документах або терміни можуть мати інші значення<sup>N</sup>.

### **Активна речовина (балк-матеріал) (*drug substance (bulk material)*, [5])**

Матеріал, який згодом разом з допоміжними речовинами складатиме лікарський продукт. До складу балк-матеріалу можуть входити цільовий продукт, продукт-зв'язані речовини, продукт- або процес-зв'язані домішки. Він також може містити наповнювачі, включаючи інші компоненти, такі як буфери.

### **Біологічна активність (*biological activity*, [5])**

Специфічна здатність продукту спричиняти певний біологічний ефект. Ступінь активності є кількісною мірою біологічної активності.

### **Домішка (*impurity*, [5])**

Будь-який компонент, присутній в активній речовині або лікарському препараті, який є небажаним продуктом. Він може бути процес- або продукт-зв'язаним.

### **Контамінанти (*contaminants*, [5])**

Будь-які випадково введені матеріали (наприклад хімічні, біохімічні або мікробіологічні види), що не призначені для включення у процес виробництва активної речовини або лікарського продукту.

### **Критерії прийнятності (*acceptance criteria*, [5])**

Кількісні межі або інші відповідні показники для прийнятності результатів аналітичних випробувань, яким повинні відповідати активна речовина або лікарський продукт, або матеріали на інших стадіях виробництва.

### **Лікарський продукт; дозована форма; кінцевий продукт; лікарський препарат<sup>N</sup> (*drug product; dosage form; finished product*, [5])**

Фармацевтичний продукт, що містить активну речовину, як правило, у поєднанні з допоміжними речовинами.

**Межі дії** (*action limit*, [5])

Внутрішні (власні) значення, що застосовуються для оцінки постійності процесу на менш критичних стадіях.

**Продукти розпаду** (*degradation products*, [5])

Молекулярні варіанти, що утворюються у результаті змін у цільовому продукті або продукт-зв'язаних речовинах під час виробництва та/або у процесі зберігання (наприклад внаслідок дезамідування, окислення, агрегації, протеолізу) під дією зовнішніх факторів, наприклад світла, температури, рН, вологи або внаслідок взаємодії з допоміжними речовинами та/або безпосередньо з системою контейнер/закупорювальний засіб. Продукти розпаду можуть бути як продукт-зв'язаними речовинами, так і продукт-зв'язаними домішками.

**Продукт-зв'язані домішки** (*product-related impurities*, [5])

Молекулярні варіанти цільового продукту (наприклад прекурсори, певні продукти розпаду, що утворилися під час виробництва та/або зберігання), які не мають властивостей, подібних до властивостей цільового продукту щодо активності, безпеки та ефективності.

**Продукт-зв'язані речовини** (*product-related substances*, [5])

Активні молекулярні варіанти (альтернативний сплайсинг<sup>N</sup>) цільового продукту, що утворилися під час виробництва та/або зберігання та не виявляють небажаного впливу на його безпеку та ефективність. Ці варіанти мають властивості, подібні до властивостей цільового продукту, і не розглядаються як домішки.

**Процес-зв'язані домішки** (*process-related impurities*, [5])

Домішки, які утворюються під час виробничого процесу. Вони можуть походити із клітинних субстратів (наприклад протеїнів клітин хазяїна, ДНК клітин хазяїна), клітинних культур (наприклад індукторів, антибіотиків або компонентів живильного середовища) або утворюватися на подальших стадіях виробництва (наприклад при обробці реагентами чи вимиванні з колонки).

**Специфікація** (*specification*)

Перелік випробувань, посилань на аналітичні методи та відповідних критеріїв прийнятності, які являють собою числові межі, діапазони або інші критерії для описуваних випробувань. У специфікації встановлюють набір показників, яким повинні відповідати активна речовина, готовий лікарський препарат або

проміжні матеріали для того, щоб вважатися прийнятними для їх передбачуваного застосування. «Відповідність специфікаціям» означає, що активна речовина та готовий лікарський препарат при проведенні випробувань згідно із зазначеними аналітичними методиками будуть відповідати визначеним критеріям прийнятності. Специфікація – це необхідні стандарти якості, запропоновані та обґрунтовані виробником та затверджені регуляторним органом [5].

Якісні та/або кількісні характеристики із зазначенням методів випробувань та припустимих меж, яким має відповідати даний препарат [6].

### **Ступінь активності** (*potency*, [5])

Міра визначення біологічної активності з використанням прийнятного кількісного біоаналізу (також має назву кількісний біологічний аналіз), що базується на тих властивостях продукту, які пов'язані з відповідними біологічними властивостями.

### **Цільовий продукт** (*desired product*, [5])

(1) Протеїн, який має очікувану структуру, або (2) протеїн, очікуваний як результат ДНК-послідовності та передбачуваної посттрансляційної модифікації (включаючи глікоформи), а також запланованих подальших стадій виробництва для синтезу активної біологічної молекули.

## **ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ**

ЄС	—	Європейський Союз
СРМР або СНМР	—	Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських препаратів для людини)
ЕМА	—	European Medicines Agency (Європейське агентство з ліків)
ІСН	—	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)
GMP	—	Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота
рДНК	—	рекомбінантна дезоксирибонуклеїнова кислота
МС	—	мас-спектрометрія
ГЕ	—	губчата енцефалопатія
vCJD	—	Creutzfeldt-Jakob disease (хвороба Крейтцфельда–Якоба)
EBV	—	Epstein-Barr virus (вірус Епштейна–Барр)
scFv	—	single-chain variable fragment (одноланцюговий варіабельний фрагмент)

ADCC	—	antibody-dependent cellular cytotoxicity (антитілозалежна клітинноопосередкована цитотоксичність)
CDC	—	complement-dependent cytotoxicity (комлементзалежна цитотоксичність)
CDR	—	complementary determining regions (ділянки, що визначають компліментарність)
Ig	—	імуноглобулін
IgG	—	імуноглобулін G
G0-фаза	—	фаза спокою клітинного циклу
G1-, G2- фази	—	послідовні фази інтерфазної стадії клітинного циклу
Fc	—	fragment crystallizable (фрагмент, здатний до кристалізації)
Fab	—	fragment antigen binding (антиген-зв'язуючий фрагмент)
FcRn	—	neonatal Fc receptor (неонатальний Fc-рецептор)
C1q	—	молекула системи комплементу

## 1. ВСТУП

У цій настанові встановлюються вимоги до якості моноклональних антитіл.

Моноклональні антитіла – це імуноглобуліни (Ig) з певною специфічністю, отримані з моноклональних клітинних ліній. Їх біологічна активність характеризується специфічною здатністю зв'язуватися з лігандом (загальновідомим як антиген) та може залежати від імунної ефektorної функції, такої як антитілозалежна клітинноопосередкована цитотоксичність (ADCC) та комлементзалежна цитотоксичність (CDC).

Моноклональні антитіла можуть бути отримані за допомогою технології рекомбінантної ДНК (рДНК-технологія), гібридомної технології, методом іморталізації В-лімфоцитів або інших технологій (наприклад, технології відображення, генетичної модифікації тварин).

Ця настанова містить принципи та загальні вимоги до розробки, виробництва, характеристики та встановлення специфікацій на моноклональні антитіла, що будуть застосовуються у якості або при виробництві лікарських препаратів для людини.

## 2. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

У цій настанові розглядаються вимоги до якості при реєстрації моноклональних антитіл, отриманих з моноклональної клітинної лінії та призначених для терапевтичного та профілактичного використання (включаючи застосування *ex vivo*) та діагностичного використання(*in vivo*).

Принципи, описані у цій настанові, застосовуються до моноклональних антитіл, що використовуються як реагенти, а також супутніх продуктів моноклональних антитіл, таких як фрагменти, кон'югати та гібридні протеїни. Проте застосування цих принципів буде визначатися у кожному конкретному випадку з урахуванням специфічних властивостей продуктів та може розглядатися в спеціальних додатках.

Ця настанова не застосовна до поліклональних антитіл (фракціонованих або рекомбінантних), хоча її принципи повинні застосовуватися у разі необхідності.

Ця настанова не застосовна для:

моноклональних антитіл, призначених для діагностики *in vitro*;



моноклональних антитіл, які використовуються у клінічних дослідженнях.

Однак принципи, описані у цій настанові, повинні враховуватися при виробництві та контролі моноклональних антитіл для клінічних досліджень та їх застосування буде визначатися у кожному конкретному випадку.

### **3. ЗАКОНОДАВЧА БАЗА**

Ця настанова застосовується разом з частиною II додатка 1 до директиви 2001/83/ЄС та розділом X наказу № 3 [1]<sup>N</sup>.

Цю настанову необхідно застосовувати разом з усіма іншими відповідними керівництвами ЄС та гармонізованими з ними настановами СТ-Н МОЗУ<sup>N</sup>, особливо тими, які стосуються виробництва та контролю якості рДНК-продуктів, та загальною монографією Європейської фармакопеї (2031) або ДФУ<sup>N</sup> «Моноклональні антитіла для застосування людиною».

## **4. РОЗРОБКА, ВИРОБНИЦТВО, ХАРАКТЕРИСТИКА ТА СПЕЦИФІКАЦІЯ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ**

### **4.1. Розробка моноклональних антитіл**

Структура моноклонального антитіла повинна бути виправдана щодо його механізму дії, біологічної активності та стабільності. Це обґрунтування повинно включати принаймні обговорення придатності імунохімічних властивостей продукту (наприклад, афінність, перехресна реактивність, ізотип, алотип) та важливості і повноти його ефекторної функції. Крім того, слід ретельно розглянути ризик стимуляції утворення антитіл у пацієнтів, особливо коли продукт не має високої гомології з людським імуноглобуліном або коли у структурі визначаються потенційно імуногенні епітопи, оскільки це може призвести до клінічних побічних реакцій та/або змінити тривалість ефективної терапевтичної дії.

Клітинний субстрат, який використовується для виробництва моноклональних антитіл, повинен бути стабільною та неперервною моноклональною клітинною лінією, яка була створена за допомогою рДНК-технології та/або інших відповідних технологій. Підходи до вибору клітинного субстрату слід обговорити у контексті отримання бажаної якості продукту, порівняно з іншими відповідними підходами.

Якщо клітинний субстрат отримують за допомогою рДНК-технології, опис системи експресії, що використовується для виробництва моноклональних антитіл, має бути узгодженим з положеннями відповідних керівництв, особливо керівництва ЕМА «Виробництво та контроль якості медичних продуктів, отриманих за допомогою технології рекомбінантної ДНК» (ЗАВ1А), а також керівництв ІСН таких, як Q5А (вірусна безпека), Q5В (конструкції експресії генів) та Q5D (клітинні субстрати).

Якщо одна або більше специфічних процедур таких як, злиття (гібридизація) клітин, вірусна трансформація, фаговий дисплейний скринінг бібліотеки генів, використання технологій *in silico*, *in vitro* або *in vivo*, застосовуються під час розробки перед ізоляцією моноклональної клітинної лінії, ці процедури не потрібно описувати дуже детально. Однак слід надати достатню кількість інформації щодо цих процедур для проведення оцінки ідентичності та чистоти моноклональної клітинної лінії, якщо це стосується безпеки та ефективності продукту (наприклад, амінокислотні або посттрансляційні модифікації для моделювання імуногенності або ефекторної функції та інформація стосовно сторонніх агентів та потенційних контамінантів).

Застосування методу іморталізації В-лімфоцитів людського або нелюдського походження шляхом злиття (гібридизації) клітин або трансформації може бути необхідне для отримання стабільної та неперервної моноклональної клітинної лінії, яка буде використовуватися для виробництва антитіл. Вибір застосування такого підходу необхідно ретельно розглянути та відповідно обґрунтувати щодо безпеки та ефективності.

Використання В-лімфоцитів людського походження як батьківських клітинних ліній вимагає особливої уваги щодо передачі збудників інфекцій, включаючи збудники, що спричиняють варіантну хворобу Крейтцфельда–Якоба (vCJD), а також інших людських патогенів. Використання лімфоцитів людини, трансформованих вірусом Епштейна–Барр (EBV), потребує максимальної уваги до вірусної безпеки через їх здатність інфікувати.

Гібридомні клітинні лінії, отримані шляхом злиття (гібридизації) В-лімфоцитів людського або нелюдського походження з мієломними клітинами, можуть використовуватися як клітинні субстрати. Походження та характеристики батьківської клітини вимагають ретельного опису та документування, включаючи інформацію щодо історії хвороб донорів, клітин злиття

(гібридизації) та матеріалів людського або тваринного походження, впливу яких вона зазнавала (наприклад, живильні клітини та мієломні клітини).

## **4.2. Виробництво моноклональних антитіл**

### **4.2.1. Загальні питання**

Виробничий процес необхідно відповідно описати та валідувати. Валідаційні дослідження повинні принаймні включати: демонстрацію того, що процес здатний виробляти продукт відповідної якості згідно з належним чином визначеною стратегією контролю; оцінку можливостей процесу (наприклад, видалення процес-зв'язаних домішок, вірусів) та демонстрацію того, що кожний операційний етап (наприклад, валідація очисної колонки, асептичне наповнення) виконується належним чином.

Необхідно зосередити увагу на контролі у процесі виробництва (включаючи показники якості продукту та параметри процесу), а також специфікацій активної речовини та лікарського препарату. Ці контролі повинні бути здатними проводити моніторинг відповідних показників якості, таких як продукт-зв'язані речовини та домішки (наприклад, цілісність дисульфідного зв'язку або невідповідність, дезамідування, окислення, усічення, агрегати) або процес-зв'язані домішки (наприклад, протеїни та ДНК клітин хазяїна, протеїн А, бичача сироватка та залишки культурального середовища), а також відповідних параметрів процесу (наприклад, навантаження на колонку, рН, температура).

Якщо протеїн А використовується у процесі очищення, його джерело (наприклад, золотистий стафілокок, рДНК) та спосіб підготовки (наприклад, очищення з використанням людського IgG) мають бути відповідно задокументовані. Якщо використовується людський IgG, необхідно продемонструвати, що якість людського IgG відповідає його запланованому використанню, особливо щодо вірусної безпеки.

### **4.2.2. Платформне виробництво**

Розробка процесів, що використовуються у виробництві моноклональних антитіл, значною мірою залежить від знань виробника про продукт та процес його виробництва.

Деякі виробники накопичили значний досвід у виробництві моноклональних антитіл та розробили стратегію їх виробництва на основі аналогічних виробничих процесів (наприклад, використання попередньо визначених клітин хазяїна, клітинної культури та процесу очистки). Цей підхід часто називають «платформним виробництвом».

Виробничий процес, який був розроблений з використанням підходу платформного виробництва, на момент подання досьє повинен бути належним чином провалідованим. Валідаційні дослідження мають включати дані, отримані з кінцевого процесу виробництва та ділянок, які використовуються для виробництва продукту, що надійде для медичного застосування. Проте, дані, отримані з іншого відповідного досвіду, можуть бути використані на підтримку або для скорочення даних, отриманих з кінцевого процесу виробництва, які мають надаватися у реєстраційному досьє, якщо це належним чином обґрунтовано та задокументовано.

Враховуючи те, що параметри якості є специфічними для даного продукту та його виробничого процесу, придатність аналітичних методів має бути спеціально продемонстрована у контексті загальної стратегії контролю продукту та процесу, які реєструються. Як наслідок, застосування стратегії контролю з метою демонстрації прийнятності для аналізу іншого продукту, отриманого за тим самим платформним виробництвом, необхідно детально переглянути, оскільки вона може не адаптуватися до продукту та процесу, які подаються на розгляд. Наприклад, процес-зв'язані домішки, такі як протеїни клітини-хазяїна, значною мірою залежні від процесу, а контролі, що застосовуються до певних продукту та процесу, можуть бути неприйнятними для інших продуктів, отриманих за такого самого платформного виробництва (наприклад, різні клітинні субстрати, отримані із загальної батьківської клітинної лінії, подібна культура та умови очистки).

Якщо зміна внесена до вже затвердженого платформного виробництва, необхідно оцінити вплив цієї зміни на даний продукт та процес. Однак дані, отримані з іншого відповідного досвіду, можуть бути використані на підтримку або для скорочення даних, отриманих щодо продукту та процесу після внесення змін, які мають надаватися у реєстраційному досьє, якщо це належним чином обґрунтовано та задокументовано.

До того ж, якщо декілька продуктів отримують у загальному платформному виробництві, та зміни (наприклад, оптимізація процесу, покращення)

стосуються тільки одного або деяких з них, необхідно розглянути обґрунтування прийнятої стратегії гармонізації або відсутності гармонізації.

#### **4.2.3. Вірусна безпека та губчата енцефалопатія (ГЕ)**

Вірусна безпека моноклональних антитіл, що є предметом цієї настанови, повинна відповідати положенням керівництва ІСН Q5A. Ця настанова поширюється на моноклональні антитіла, отримані на гібридомних клітинних лініях або клітинах для експресії рекомбінантних моноклональних антитіл. Якщо виробництво моноклональних антитіл проводиться з використанням тварин (наприклад, генетично модифіковані тварини або клітини, вирощені в асцитній рідині), слід дотримуватися положень керівництва ІСН Q5A, особливо додатка 1 до цього керівництва. Клітини-джерела (наприклад, клітини-хазяї) повинні проходити відповідний скринінг на забруднюючі агенти (наприклад, сторонні агенти та ендogenous речовини). Вибір вірусів для тестування залежить від виду та тканини, з яких походять клітини, що використовуються у виробництві, а також характеру будь-якого іншого біологічного вихідного матеріалу, що використовується у виробництві.

Проведення належних досліджень з валідації зниження вірусного навантаження вкрай важливе. Здатність виробничих етапів знижувати вірусне навантаження повинна валідуватися для поданого на реєстрацію продукту та його виробничого процесу відповідно до положень керівництва ІСН Q5A. Ці валідаційні дослідження, як правило, проводяться з використанням проміжних продуктів певного виробничого процесу з метою включення потенційних або непередбачених факторів, специфічних для продукту, що впливають на зниження вірусного навантаження. Тим не менш, коли належним чином обґрунтовано та задокументовано, відповідні дослідження (наприклад, для платформного виробництва) можуть також використовуватися для встановлення та оцінки етапів процесу зниження вірусного навантаження і таким, чином, можуть допомогти зменшити кількість валідаційних досліджень, які повинні подаватися на розгляд. Такі дані можуть вважатися допоміжними, наприклад, для дослідження потенційного впливу змінених параметрів процесу на зменшення вірусного навантаження, продуктивності колонок після численних виробничих циклів, дослідження переносу вірусів або дослідження санітарної обробки колонок. В усіх випадках виробник повинен обґрунтувати важливість цих даних для конкретного продукту. Необхідно надати обґрунтування того, чому попередні внутрішні дані можуть застосовуватися до нового продукту, наприклад, посилення на дані зниження вірусного навантаження певного етапу

процесу може бути можливим, якщо проміжний продукт на стадії перед цим етапом має порівнювані біохімічні властивості та очищений ідентичними методами. Виробник повинен надати критичний аналіз виробничого етапу, до якого ці допоміжні внутрішні дані будуть застосовуватися, та інформацію щодо складу відповідного проміжного продукту. Аналіз повинен забезпечити впевненість у висновку, що в обох випадках встановлений виробничий етап подібний за своєю здатністю інактивувати/видаляти потенційні вірусні контамінанти. Якщо порівняння етапу не є цілком переконливим або якщо наявні дані не дають змоги виключити специфічний вплив продукту на здатність знижувати вірусне навантаження, передбачається проведення підтверджуючих досліджень з використанням специфічних проміжних продуктів.

Якщо при розробці або виробництві використовувалися матеріали корів або інших видів тварин, що можуть переносити ГЕ, необхідно користуватися положеннями примітки до керівництва «Мінімізація ризику передачі губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати» (ЕМЕА/410/01).

### **4.3. Характеристика моноклональних антитіл**

Моноклональні антитіла необхідно детально характеризувати. Характеристика повинна включати визначення їх фізико-хімічних та імунохімічних властивостей, біологічної активності, чистоти та домішок та кількісне визначення відповідно до керівництва ІСН Q6В та гармонізованої з ним настанови СТ-Н МОЗУ 42-8.3.2013<sup>N</sup>. На час подачі досьє на реєстрацію виробник повинен розробити належним чином охарактеризовані власні стандартні матеріали, які використовуватимуться для біологічного та фізико-хімічного випробування виробничих серій.

#### ***4.3.1. Фізико-хімічні характеристики***

Встановлення фізико-хімічних характеристик в основному включає визначення класу, підкласу, будови легкого ланцюга (каппа та/або лямбда ланцюг) та первинної структури моноклонального антитіла.

Амінокислотна послідовність повинна виводитись з послідовності ДНК та підтверджуватися експериментально відповідними методами (наприклад, пептидне картування, визначення послідовності протеїнів, МС). Необхідно

проаналізувати мінливість N- та C-кінцевих амінокислотних послідовностей (наприклад, C-кінцевий лізин).

Потрібно визначити вільні сульфгідрильні (тіолові<sup>N</sup>) групи та дисульфідні зв'язки і проаналізувати цілісність або некомплементарність дисульфідних зв'язків.

Потрібно визначити вміст вуглеводнів (нейтральні сахариди, аміносахариди та сіалові кислоти). Додатково необхідно проаналізувати структуру вуглеводневих ланцюжків, профіль розподілу олігосахаридів (профіль моносахаридних ланок), ділянки глікозилювання поліпептидного ланцюга та їх наповненість.

Як правило, моноклональні антитіла мають один центр N-глікозилювання на кожному важкому ланцюзі, розміщеному в Fc-області. Легкий ланцюг, як правило, не глікозилюваний. Проте може мати місце додатковий центр глікозилювання у важких ланцюгах, тож необхідно підтвердити їх наявність або відсутність. Потрібно охарактеризувати гліканові структури та приділити особливу увагу ступеню їх манозилування, галактозилування, фукозилування та сіалілування. Необхідно визначити розподіл наявних основних гліканових структур (зазвичай у G0-, G1- та G2-фазах).

Структури вищого порядку моноклонального антитіла необхідно характеризувати відповідними фізико-хімічними методами.

#### **4.3.2. Імунологічні властивості**

Імунологічні властивості моноклонального антитіла мають бути охарактеризовані у повному обсязі. Слід провести аналіз зв'язування антитіла з очищеними антигенами та певними ділянками антигенів, коли це можливо, визначити спорідненість, авідність та імунореактивність (включаючи перехресну реактивність з іншими структурно гомологічними протеїнами). Має бути задокументована ненавмисна реактивність/цитотоксичність для тканин людини, відмінних від наміченої мішені. Перехресну реактивність із спектром тканин людини слід визначати із застосуванням імуногістохімічних методів (див. додаток до цієї настанови). За необхідності можна зробити перехресні посилання на доклінічний та/або клінічний розділи.

Слід ідентифікувати ділянки, що визначають комплементарність (CDR), якщо тільки не обґрунтовано інше.

Необхідно визначити епітоп та молекулу, що несе відповідний епітоп. Сюди має бути включено біохімічну ідентифікацію цих структур (наприклад, протеїни, олігосахариди, глікопротеїни, гліколіпіди) та відповідні дослідження характеристик (амінокислотна послідовність, вуглеводна структура), наскільки це можливо.

Потрібно оцінити можливість зв'язування та активації комплементу та/або інших ефекторних функцій, навіть якщо запланована біологічна активність не вимагає наявності цих функцій.

#### **4.3.3. Біологічна активність**

Біологічну активність (тобто специфічну здатність продукту спричиняти певний біологічний ефект) потрібно визначати за допомогою *in vitro* та/або *in vivo* аналізів. Слід обговорити механізм дії та значимість (або наслідки) ефекторних функцій продукту у контексті його безпеки та ефективності.

Для антитіл, у яких ефекторна функція може відігравати роль у механізмі дії та/або мати вплив на безпеку та ефективність продукту, за необхідності слід провести детальний аналіз антитілозалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності, цитотоксичних властивостей (наприклад, апоптоз), здатності до зв'язування та активації комплементу, а також інших ефекторних функцій, включаючи активність зв'язування з гамма Fc-рецептором, а також активність зв'язування з неонатальним Fc-рецептором (FcRn).

#### **4.3.4. Чистота, домішки та контаміанти**

Моноклональні антитіла зазвичай містять декілька джерел гетерогенності (наприклад, С-кінцевий процесинг лізину, N-кінцевий піроглутамат, процеси дезамідування, окислення, ізомеризації, фрагментації, неспряжений дисульфідний зв'язок (місток), N-зв'язаний олігосахарид, глікозилування), що призводить до складного профілю чистоти/домішок, який складається з декількох молекулярних структур або варіантів. Цей профіль чистоти/домішок слід оцінювати за допомогою комбінації незалежних методів, і для відповідних продукт-зв'язаних варіантів повинні бути встановлені індивідуальні та/або групові критерії прийнятності.

Як правило, ці методи включають визначення фізико-хімічних властивостей, таких як молекулярна маса або розмір, ізоформний склад, коефіцієнт екстинкції, електрофоретичний профіль, хроматографічний профіль та



спектральний профіль. Крім того, слід запропонувати придатні методи для якісного та кількісного аналізу гетерогенності, пов'язаної із різнозарядженими молекулярними варіантами.

Також за допомогою комбінації методів слід належним чином охарактеризувати мультимери та агрегати. Формування агрегатів, видимих та невидимих часток у лікарському препараті є важливим та повинно досліджуватися і ретельно контролюватися при випуску серій та під час досліджень стабільності. Додатково до фармакопейного тесту на механічні включення можуть бути потрібні інші незалежні аналітичні методи для визначення рівнів та природи часток.

Потенційні процес-зв'язані домішки (наприклад, протеїни клітини-хазяїна, ДНК клітини-хазяїна, залишки клітинних культур, залишки з подальших стадій виробництва) мають бути ідентифіковані і якісно та/або кількісно оцінені, за необхідності.

Слід уникати та/або належно контролювати контаміанти, які включають усі ненавмисно введені матеріали, що не передбачені у виробничому процесі (наприклад, мікробні протеази, ендотоксини). Коли є підозри на наявність неендотоксинових протизапальних контаміантів, таких як пептидоглікан, слід розглянути застосування додаткового випробування, такого як визначення активації моноцитів.

#### **4.3.5. Кількісний вміст**

Кількісний вміст слід визначати за допомогою відповідних фізико-хімічних та/або імунохімічних аналізів.

Слід продемонструвати, що отримані кількісні значення прямо пов'язані з тими, які були отримані у результаті біологічного аналізу. Коли такий взаємозв'язок існує, то це доцільно використовувати скоріше для визначення кількісного вмісту, ніж для біологічної активності, у маркуванні продукту та під час таких виробничих процесів, як наповнення.

#### **4.4. Специфікації**

Специфікації – це один з елементів загальної стратегії контролю активної речовини та лікарського препарату, розробленої з метою гарантії якості та постійності характеристик продукту. Специфікації повинні встановлюватися з

урахуванням відповідних параметрів якості, визначених під час досліджень характеристик продукту. У специфікацію необхідно включати набір тестів, специфічних для конкретного виду продукту. Необхідно надати обґрунтування встановлення припустимого діапазону для критеріїв прийнятності. Згідно з керівництвом ІСН Q6В та гармонізованої з ним настанови СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013<sup>N</sup> критерії прийнятності повинні бути встановлені та обґрунтовані на підставі даних, отриманих для серій, що використовувалися у ході доклінічних та/або клінічних досліджень, серій, що використовувались для підтвердження постійності виробничого процесу, даних досліджень стабільності та відповідних даних розробки лікарського препарату.

#### **4.4.1. Ідентифікація**

Ідентифікаційні випробування повинні бути значною мірою специфічними та мають ґрунтуватися на унікальних аспектах молекулярної структури та/або інших специфічних властивостях лікарського препарату (наприклад, пептидне картування, антиідіотиповий імуноаналіз або інший відповідний метод). Враховуючи високу подібність постійних доменів різних антитіл, ідентифікаційні випробування можуть включати більш ніж одну складову (фізико-хімічні, біологічні та/або імунохімічні) і ці випробування мають бути здатними розрізняти інші антитіла, які можуть виготовлятися у такий самий спосіб.

#### **4.4.2. Чистота та домішки**

Як зазначено у розділі 4.3 цієї настанови, моноклональні антитіла можуть демонструвати складний профіль чистоти/домішок. Цей профіль чистоти/домішок слід оцінювати за допомогою комбінації незалежних методів, і для відповідних продукт-зв'язаних варіантів повинні бути встановлені індивідуальні та/або групові критерії прийнятності. Наприклад, методи розділення, в основі яких лежить визначення відмінностей у зарядах, слід розглядати для кількісного та якісного контролю молекулярних варіантів, що відрізняються зарядами.

Слід застосовувати хроматографічні та/або електрофоретичні методи, що здатні виявити усічені форми, розпад та полімеризацію, та за можливості для них потрібно запропонувати кількісні межі.

Особливу увагу слід приділяти підтвердженню придатності аналітичних методів, що застосовуються для контролю мультимерів та агрегатів.

З огляду на те, що глікозилювання може впливати на фармакокінетику продукту та може модулювати його імуногенні властивості, для цього показника необхідно розглянути відповідні критерії прийнятності. Крім того, такий контроль також повинен підтверджувати постійність продукту.

Як наслідок, тести та критерії прийнятності для відповідних глікозильованих структур слід уважно розглядати (наприклад, відносні кількості G0, G1 та/або G2-фаз Fc-фрагменту, рівні галактозилювання, фукозилювання та сіалілювання) з урахуванням передбачуваного та потенційного впливу певної властивості на біологічну активність у контексті клінічної ситуації (наприклад, при наявності функціональних ефекторних функцій, не потрібних для передбачуваного механізму дії, глікозилювання антигензв'язуючого фрагмента (Fab)).

До стратегії контролю слід включити контроль відповідних процес-зв'язаних домішок. У деяких ситуаціях та коли відповідним чином продемонстровано, їх контроль може здійснюватися для проміжного продукту на відповідній стадії виробничого процесу. Рутинне випробування може бути не потрібне для деяких домішок, відносно яких було продемонстровано, що у процесі виробництва досягається достовірний рівень зниження їх вмісту у продукті. Контроль залишкового протеїну А, протеїнів клітини-хазяїна, залишкової ДНК та іншої можливої культури або залишків очищення, як правило, є частиною специфікації активної речовини, залежно від обставин. Крім того, такий контроль надає корисну інформацію про послідовність та продуктивність процесу.

#### **4.4.3. Ступінь активності**

Ступінь активності є кількісним параметром біологічної активності, що ґрунтується на тих властивостях продукту, які пов'язані з його біологічними властивостями. Відповідний кількісний аналіз ступеня активності повинен бути частиною специфікацій на активну речовину та/або лікарський препарат, в ідеалі він повинен відображати біологічну активність продукту у клінічній ситуації.

Для антитіл, клінічна активність яких залежить тільки від властивостей зв'язування/нейтралізації, кількісний аналіз ступеня активності, що вимірює зв'язування антитіла з мішенню (тобто аналіз зв'язування) може бути прийнятним, якщо це відповідним чином обґрунтовано. Коли ефекторні функції антитіл важливі для їх клінічної активності, слід застосовувати клітинний

аналіз або інший біоаналіз, що визначає ефекторні функції. Може бути прийнятною комбінація двох окремих методів – одного, який вимірює специфічність, та другого, який визначає ефекторну функцію (наприклад, активація комплементу, зв'язування з C1q, зв'язування з гамма Fc-рецептором), – якщо клітинний аналіз непридатний або якщо комбінація двох методів надає більш точні результати.

Хоча комбінація двох окремих методів аналізу ступеня активності (аналіз зв'язування або клітинний аналіз) часто дають порівнянні результати, ці аналізи не можуть вважатися взаємозамінними, оскільки існують властивості продукту, які не можуть впливати на зв'язування з мішенню (наприклад, глікозилування, фрагментація), але можуть впливати на подальшу передачу або експресію рецепторів.

Специфічна активність (біологічна активність на одиницю маси) має істотне значення для демонстрації постійності продукту.

#### ***4.4.4. Кількісний вміст***

Кількісний вміст активної речовини, який зазвичай ґрунтується на визначенні кількості (маси) протеїну, має бути визначений за допомогою відповідного кількісного аналізу.

#### ***4.4.5. Загальні випробування***

Зовнішній вигляд, розчинність, рН, осмолярність, об'єм, що екстрагується, стерильність, бактеріальні ендотоксини, стабілізатори та вода мають бути проаналізовані за необхідності.

Наявність видимих та невидимих часток у лікарському препараті повинні відповідати вимогам Європейської Фармакопеї або іншої відповідної фармакопеї, або Державної фармакопеї України<sup>N</sup>.

## **5. СУПУТНІ ПРОДУКТИ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ**

Як і для нативних, немодифікованих моноклональних антитіл, наукові принципи, описані у цій настанові, можуть бути застосовані до інших супутніх продуктів моноклональних антитіл, таких як фрагменти антитіл (включаючи одностанцюговий варіабельний фрагмент (scFv), гібридизовані протеїни, кон'юговані моноклональні антитіла, біспецифічні антитіла та антитіла, мічені радіоактивним ізотопом. Однак, застосовність цих наукових принципів

визначається в індивідуальному порядку з урахуванням специфічних властивостей продукту.

Додаткові специфічні керівництва для супутніх продуктів моноклональних антитіл будуть розроблені та опубліковані на сайті ЕМА у міру необхідності та адаптовані в Україні<sup>N</sup>.

**ДОДАТОК**  
**(обов'язковий)**  
**ПРОПОНОВАНИЙ СПИСОК ТКАНИН ЛЮДИНИ,**  
**ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ**  
**АБО ЦИТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПЕРЕХРЕСНОЇ РЕАКТИВНОСТІ**  
**МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ**

Використовувані у дослідженнях тканини людини, наведені у цьому списку, повинні відображати специфічність антитіла та його практичного застосування.

- Мигдалики, тимус (вилочкова залоза), лімфатичні вузли
- Кістковий мозок, клітини крові
- Легені, печінка, нирки, сечовий міхур, селезінка, шлунок, включаючи гладку мускулатуру, кишечник
- Підшлункова залоза, привушна залоза, щитоподібна залоза, паращитоподібна залоза, надниркова залоза, гіпофіз
- Мозок, периферійний нерв
- Серце, поперечносмугасті м'язи
- Яечник, яечко
- Шкіра
- Кровоносні судини

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК**  
**(довідковий)**

**БІБЛІОГРАФІЯ**

1. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» у редакції наказу МОЗ України від 04.01.2013 № 3, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 15 березня 2013 р. за № 425/22957.
2. EMEA/CHMP/BWP/157653/2007 «Guidelin on Development, Production, Charactrisation and Specifications for Monoclonal Antibodies and Related Products. 18 December 2008» (Керівництво з розробки, виробництва, характеристик та специфікацій для моноклональних антитіл та супутніх продуктів, 18 грудня 2008).
3. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 4. – Правила ЄС з належної виробничої практики лікарських препаратів для людини та для застосування у ветеринарії).
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика.
5. CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B) «Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products September 1999» (Керівні вказівки із специфікацій: контрольні випробування та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів, вересень 1999).
6. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – V. 3A. – Guidelines. – Medicinal Products for Human Use. Quality and Biotechnology. – 3AQ11a «Specifications and Control Tests on the Finished Product» (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 3A. – Керівництва. Лікарські препарати для застосування людині. Якість та біотехнологія. – 3AQ11a. – Специфікації та контрольні випробування готового препарату).
7. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів/І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.

8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення/М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2005.
9. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів/О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.
10. ЕМЕА/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005).



**Ключові слова:** моноклональне антитіло, рекомбінантні протеїни, якість, характеристика, специфікація, гібридома